

疼痛のメカニズムについて

東京大学医科学研究所附属病院 関節外科
安田 真章 (RPT, Ph.D)
shaq.masa@gmail.com

- 中枢神経系の機能 (情報処理過程)
- 神経生理学から捉える疼痛のメカニズム
- 臨床推論のポイント

中枢神経系の機能 (情報処理過程)

- われわれはどのように行為を生成しているのか？

ではこのホームクルスは誰が操作しているのか？

脳は筋肉のことを何も知らない

Hughlings Jackson thought of the motor cortex as an integrative cortical structure representing movements, not individual muscles. (Capaday, 2004)

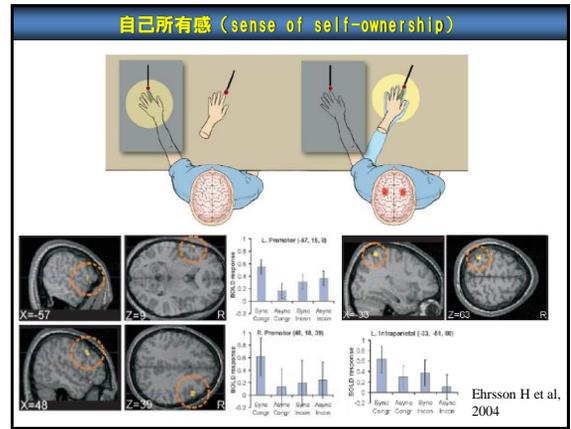
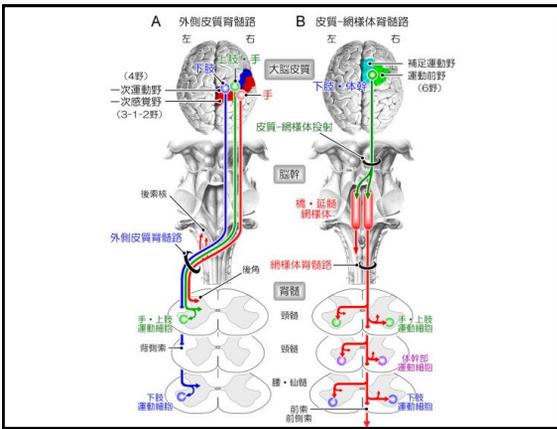
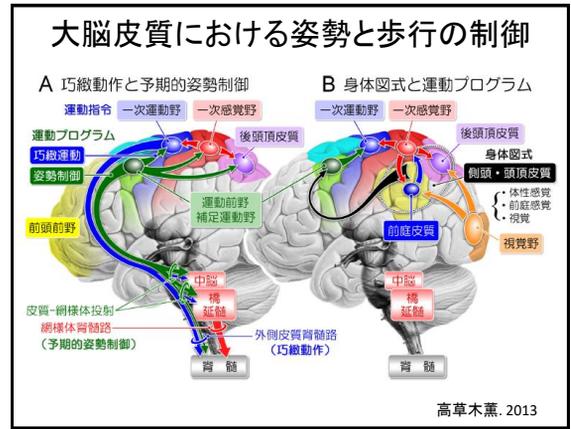
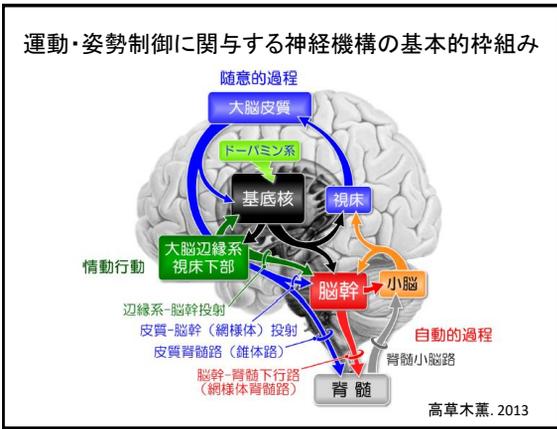
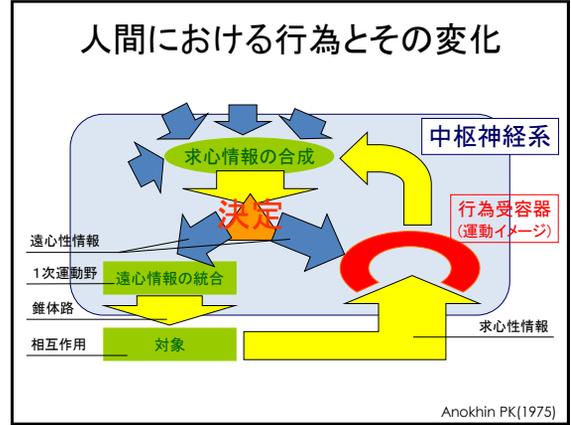
大脳新皮質の解剖学部位

行為
ミルクを注ぐ

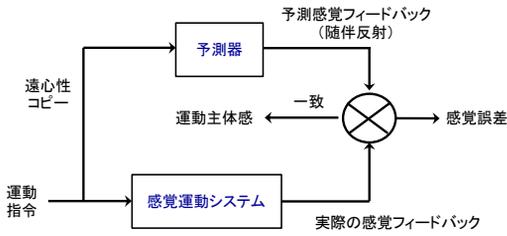
認知
上肢を動かすプログラム
左上肢を使ってミルクを注ごう！

感覚
視覚情報が視覚野へ

運動
⑧ 筋肉
ミルクを注ぐ



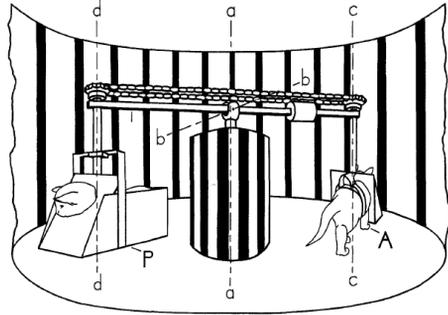
運動主体感の生起に関するモデル



予測である遠心性コピー情報と実際の感覚フィードバック情報が一致することによって運動主体感が生起すると考えられる

Blakemore SJ et al, 1999

経験によって知覚・行為が変化する



Held & Hein (1963)

モリヌーの問題

「生まれながらの盲人が成長する過程で『立方体と球』(同一の金属製でほぼ同大の)を触覚によって区別することを会得したとしよう。その後、この盲人が見えるようになったとする。このとき、眼前のテーブルの上に置かれた上記2種の立体を、触らずに眼だけで区別し、識別することができるのか」

インターニューロン・ネットワーク 視覚路における連結を例に



LGNへの連結は80%以上が網膜以外の部分であり、単純な網膜→LGN→大脳皮質といった図式とはならない。

LGNの状態を変化させるのはLGNへのすべての連結によって決定される。これは中枢神経のその他のいずれのセンサーにおいてもいえる。

(H. マトゥラーナ, F. ヴァレラ著: 知恵の樹)

行為中の皮膚反射の制御

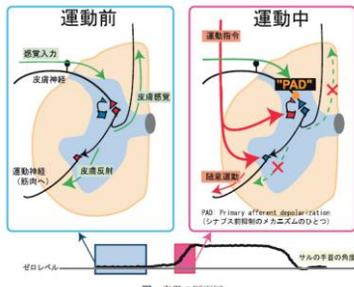


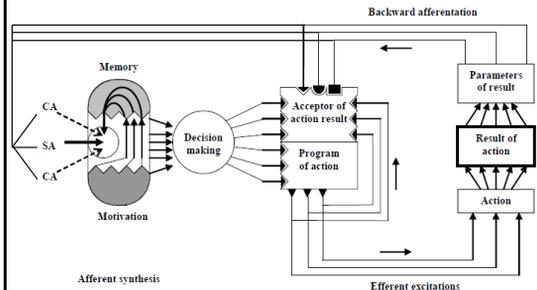
図 脊髄の断面図

(左) サムが運動を行っていない時、皮膚表面への刺激は、大脳皮質に伝って「皮膚感覚」が生まれ、同時に運動神経に伝わって「反射」が起こされる。(右) 運動を行う際、運動中枢は筋内に命令を送ると同時に、皮膚神経末梢にシナプス前抑制(PAD)を引き起こし、不要な皮膚感覚入力を抑制する。

Seki K, et al. Nature Neuroscience, 2003

- ニホンザルを対象
- 脊髄内への直接的なニューロン応答の計測
- 安静時、他動運動時には脊髄内の単シナプス性応答が大きい
- 自動運動時には単シナプス性応答が抑制されている
- 筋活動が生じる400ms前から抑制が始まっている

行為は意図を持って遂行される



SA (starting afferentation): 現状の各身体および各領域からの感覚情報の統合
CA (contextual afferentation): 文脈における感覚情報の統合

Red'ko VG, et al., 2004より一部改変

中枢神経系の機能(情報処理過程)



- 中枢神経系では物理的情報をそのまま受容し反映しているのではなく、自身の経験に基づいて意味付けするように働いている
- これには様々な行為から環境情報の構築・統合といった作用(知る)を行うことで得られてくる。(個性がうまれる)

神経生理学から捉える疼痛のメカニズム

疼痛の定義

痛みは常に主観的

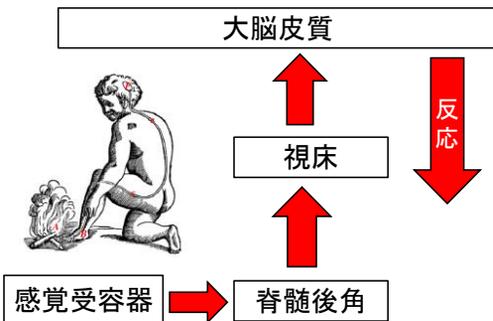
痛み: 実在するあるいは潜在的な組織の損傷に原因する、
不快な感覚や不快な情動を伴う経験
(国際疼痛学会、2002)

心理的な要素

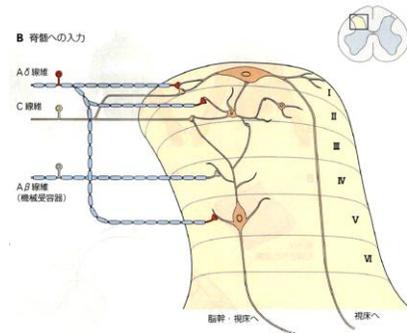
疼痛は損傷に起因するとは限らない

情動的な要素

痛みの経路について



脊髄後角



大脳皮質

視床

脊髄後角

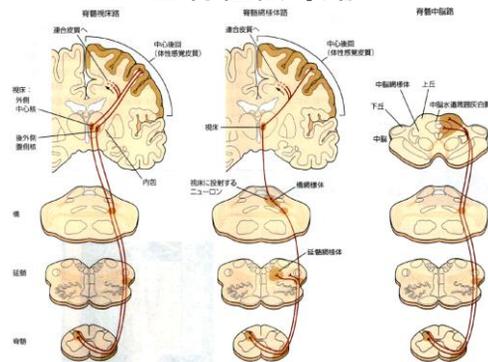
反応

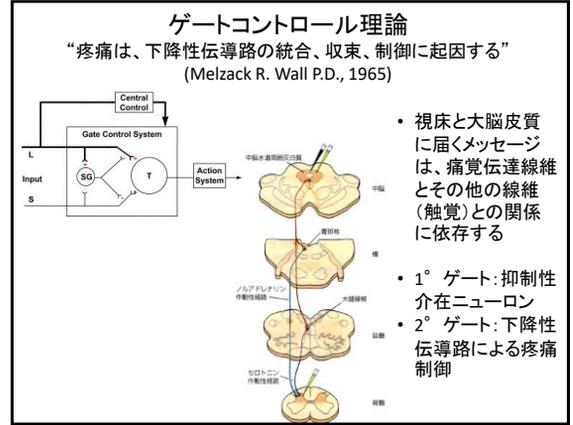
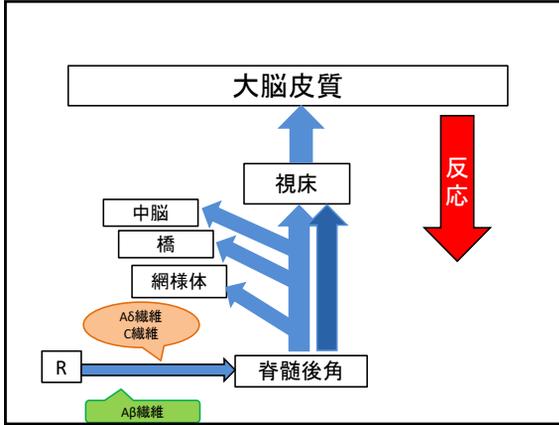
Aδ 繊維
C 繊維

R

Aβ 繊維

上行性伝導路



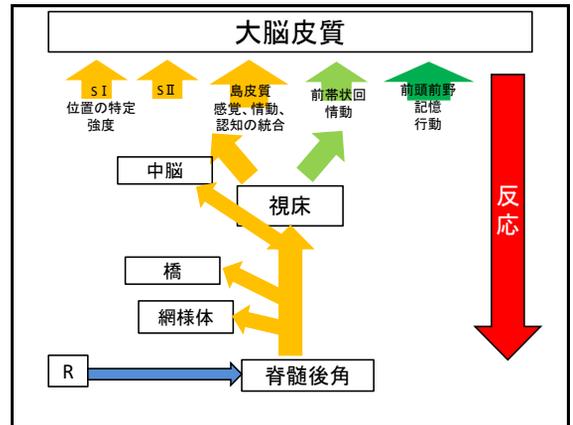
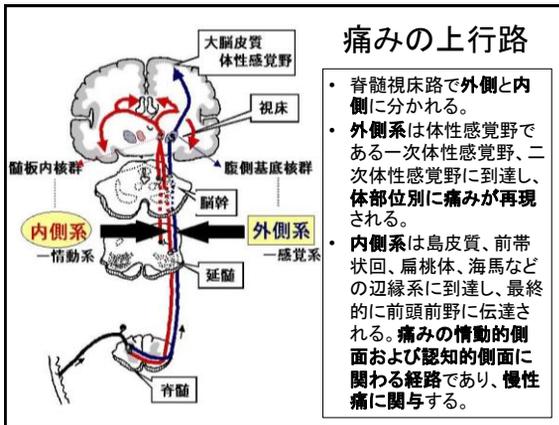
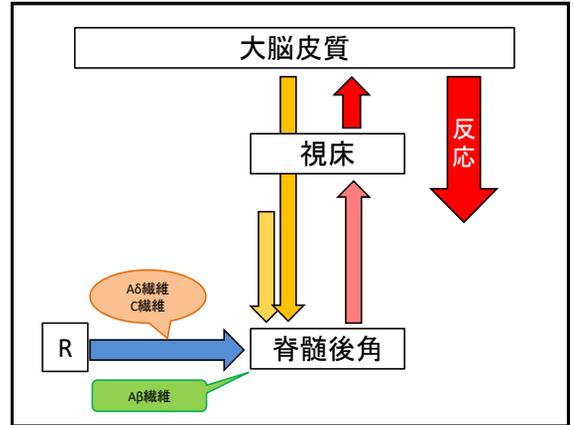


... it is essential to remember that stimulation of receptors does not mark the beginning of the pain process. Rather, stimulation produces neural signals that enter an active nervous system which (in the adult organism) is already the substrate of past experience, culture, anxiety ...

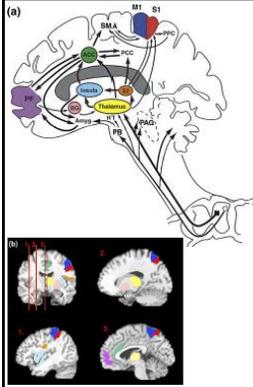
脳内プロセスは、インプットされたすべての感覚情報の選択、抽象化、合成に積極的に参加する。

つまり疼痛は、感覚伝達の直線的システムの単なる最終結果ではない。むしろ、上行性および下行性の複雑なシステムの相互作用に関わるダイナミックなプロセスである。

(Melzack R, 1986)



痛みに関連する脳領域 (ペインマトリックス)

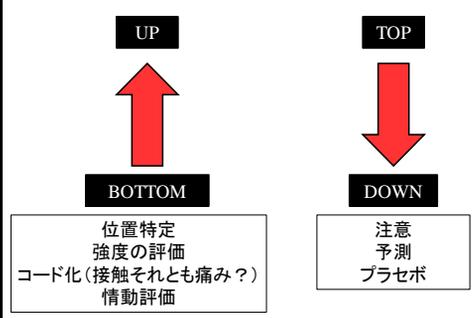


責任領域
 一次体性感覚野・二次体性感覚野・
 島皮質・視床・前帯状回・前頭前野

関連領域
 一次運動野・補足運動野・後頭葉
 後帯状回・大脳基底核・視床下部
 扁桃核・傍小脳脚核・中脳水道周囲
 灰白質

Apkarian A. Vania (2005).

疼痛知覚に関わる活動



脳内疼痛関連領域の活動性は催眠状態や注意の焦点化または注意の転換、そしてプラセボなどによって変化することができる。

これらは疼痛知覚や調整に内在する脳内ネットワークの時空間的ダイナミクスによって明らかにされ始めている。

Functional imaging and pain: Behavior, Perception, and Modulation
 Porro C. A.
Neuroscientist, 2003

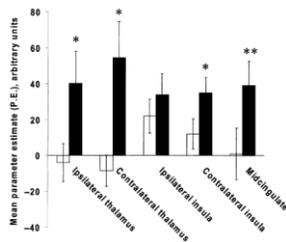
注意

脊髄後角における侵害受用ニューロン活動の調節に関する注意機能研究から、注意に依存して感覚識別や痛みの情動的要素が変化し、感覚処理の初期段階から注意機能は介在していることを示唆している。

Effects of attention on the intensity and unpleasantness of thermal pain
 Miron D. Duncan G. H. Bushnell M. C.
Pain, 1989

注意

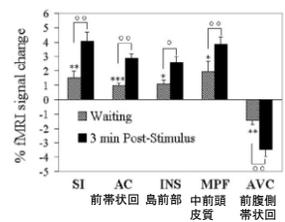
痛み刺激中に認知的干渉課題を遂行している時に、ACC(前帯状回)の情動に関する領域や眼窩前頭領域には活動の増加がみられたが、反対にペインマトリックスとして知られているいくつかの領域(視床、島、ACCの認知活動に関する領域)では活動の減少が認められた。



Imaging how attention modulates pain in human using functional MRI.
 Bantick S. J. et al.,
Brain, 2002

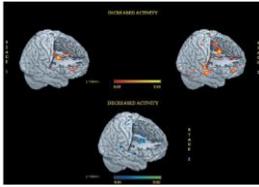
予測

予測等によるトップダウン機能によって侵害受容入力による痛みの感覚および情動的要素に関する脳内ネットワークを変化させる。これらは侵害受容ネットワークは認知的要素によって影響されることが示唆された。



Does anticipation of pain affect cortical nociceptive systems?
 Porro C. A. et al.,
The Journal of Neuroscience, 2002

プラセボ



プラセボ効果によって脳内ネットワーク活動は変化し、これらの活動は情動・感情の処理に関わる部位と大きくオーバーラップする。また一方で脳内侵害受容ネットワークは行動面と並行して下降気味に調整される。

Activation likelihood estimation Meta-Analysis of Brain correlates of Placebo analgesia in human experimental Pain.

Amazio M. et al.,

Human brain mapping, 2011

生理学的疼痛

刺激 → 生理学的メカニズム → 疼痛

炎症による疼痛

組織の損傷 → 損傷メカニズム → 損傷による疼痛

神経因性疼痛

中枢神経そして末梢神経の損傷 → 機能不全のメカニズム → 機能不全による疼痛

大脳皮質

神経因性疼痛

視床

↑

炎症性疼痛

感覚受容器

脊髄後角

↑

生理的疼痛

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

↑

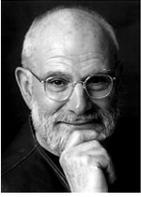
↑

↑

↑

↑

オリバー・サックスの例



Oliver Sacks

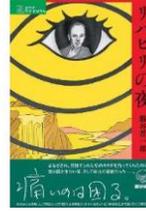
脳神経科医サックスはノルウェイの山中で転落事故にあい、大腿四頭筋を断裂した。手術は成功したが、術後彼は自分の左足に「奇妙で」「おかしい」「不思議な」「本物でない」「異様な」「分離した」「切り離された」疎外感を感じた。知覚こそは根本的な「自己」、自己統合の基盤であるのに、周囲の医師・セラピスト・看護師は誰もその言葉に耳をかそうとしなかった。

(左足をとりもどすまで。晶文社)

「あなたは全く新しい分野を発見しつつあるのです。……どうかあなたの観察を発表してください。末梢の障害に対する、獣医のようなあつかいを変え、より深いより人間的な医学への道を開くために役立つかもしれません。」
(Oliver Sacksに宛てたA・R・ルリヤの手紙より)

痛みの当事者研究

治療が功を奏さなかった脳性まひ者の多くは、見通しを失ったことによる不安と恐怖、症状への過敏性、医者への不信感が渦巻く中で、症状がどんどん重くなっていき、動けなくなっている。しかし他方では、あるきっかけから自分や周囲に対する信頼を取り戻し、不思議な力で回復していく人もいる。



痛みが慢性化する危険因子は「生活・職業スキルの喪失」「人生に対する満足度の低さ」「身体に関する日常役割機能の低さ」など「できなくなること」にかかわるものばかりだった。

熊谷 晋一郎, 現代思想:2010(10):78-87.
リハビリの夜. 医学書院

痛みの受容器に刺激がないのに
知覚される痛みをどう解釈すべきか？

どのようにして
理にかなった治療方略を
構築すれば良いのか？

中枢神経系の組織化に
変質が生じたという解釈を基に
仮説を立てる必要がある

この変質は、
行為の組織化に関わる各要素間の
不整合性によって生じたものと考えられる

“不整合性”としての疼痛

- 1996 Ramachandran
運動意図と視覚的結果の不一致→ミラーボックス
CIS(感覚情報不一致の中枢)の存在
- 1999 Fink
CISを右半球前頭前野外側に同定
- 1999 Harris
視覚的結果以外、他の感覚の不一致でも生じる
- 2003 Moseley
運動イメージに組み込まれた疼痛を証明、治療へ応用
- 2005 Mac Cabee
不一致を意図的に設定し疼痛が発現することを証明

Ramachandranの仮説-検証

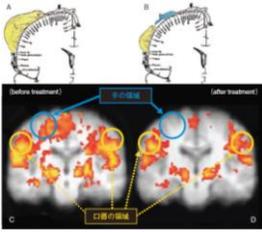


- 幻肢の方の中で指を動かせる感触を持っている人がいる
- 幻肢痛の方の中で勝手に切断した手が曲がっていき、痛みが出現する人もいる
- 運動野からの出力は出ているのでは？
- 頭頂葉で表象されている身体イメージも残存している？
- 運動野から末梢への出力と遠心性コピ-情報および頭頂葉での処理(実際に末梢からの求心性情報がない)などの不一致が幻肢痛を生じさせているのでは？

mirror boxを作成し、10名の幻肢痛患者に施行。
概ね結果は良好であった(痛みが消失する者もいれば、訓練中のみしか痛みが軽減せず、実生活で痛みが継続する例もいた)

幻肢の随意運動感覚獲得前後の口唇運動時の脳活性化の違い

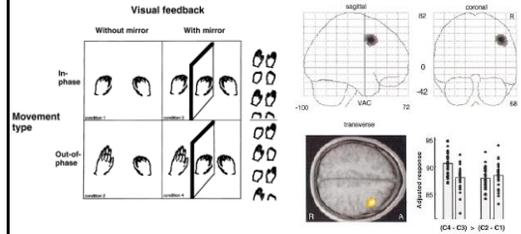
神経損傷に伴う体性感覚入力への遮断が、一次体性感覚野(S1)と一次運動野(M1)の体部位再現地図の縮小(機能的再構築)として脳内では表現



- 幻肢の随意運動感覚の獲得前 (A, C) には口唇の運動によって S1/M1 の外側部 (黄色円) だけでなく頭頂付近にも活性化が認められるが、幻肢随意運動感覚の獲得後 (B, D) には口唇運動に伴う S1/M1 活性化部位は外側部だけに限局している
- このことは、S1/M1 の体部位再現地図における手の領域 (青円) が回復したことを示す

住谷 他: 幻肢痛の脳内メカニズム, 2010

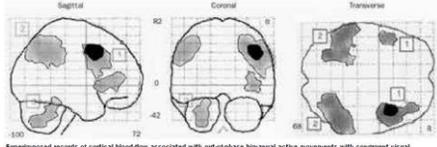
感覚情報不一致時の脳活動



意図した運動と感覚情報結果の食い違い(視覚情報と体性感覚情報の不一致)が生じた際に、右前頭前野(主に背外側運動前野)が最も活性化される。

Fink et al. 1999

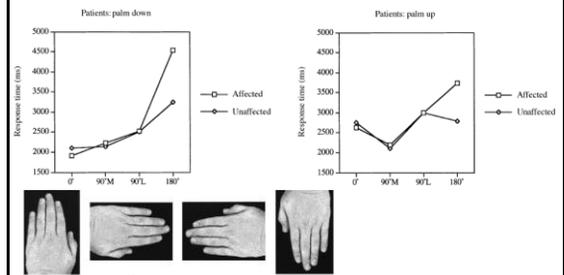
知覚-運動ループの破綻が痛みをもたらす?



運動の意図と結果の相違 (CIS: cortical center monitoring in congruence of sensation) は前庭と体性感覚、視覚に強く影響を受ける。
 痛みに関しては特に運動の意図、体性感覚、視覚の不一致が影響しているのではないかとまた前庭情報との不一致も不快なものとなる。

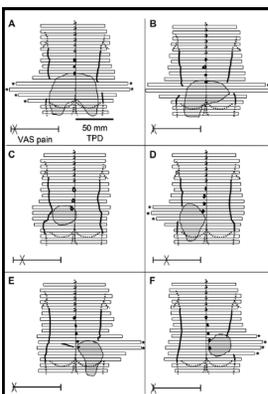
Harris AJ. Cortical origin of pathological pain. 1999.

痛みと身体図式



CRPS患者は健康人と比べて患肢のイメージ想起に時間を有意に要す

John Schwoebel, Pain and the body schema: Evidence for peripheral effects on mental representations of movement. (2001).

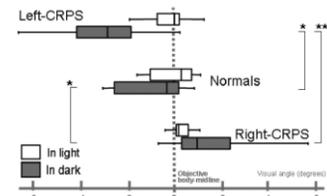


- 明らかな構造的、神経的な損傷のない慢性腰痛患者6名を対象
- 自身が思い浮かべる腰背部について描いてもらう(身体に触れずに)
- 脊椎の位置についても描写していただく
- 2点識別覚を胸椎・腰椎16節レベルで左右共に施行

疼痛部位周辺における、**身体イメージの変容**(腰背部の描写および脊椎の位置関係の偏倚)、**2点識別覚の拡大**がみられた。患者によっては「**自分の背中・腰がわからない!見つからない!**」と発言する者もいた

G.L Moseley, I can't find it! Distorted body image and tactile dysfunction in patients with chronic back pain. 2008.

CRPS者は視空間認知に偏倚が生じる



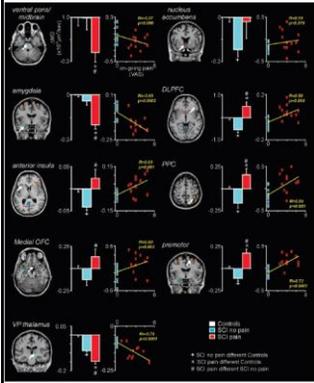
CRPS者と健康者の明暗2条件での主観的自己正中判断テスト結果

CRPS者は明所では健康者と視空間認知に有意な差は呈していないが、暗所では有意に患肢側に自身の正中線を判断した

CRPS者は疑似無視 (pseudo neglect, neglect like syndrome) を呈する

Sumitani M, et al., Neurology. 2007

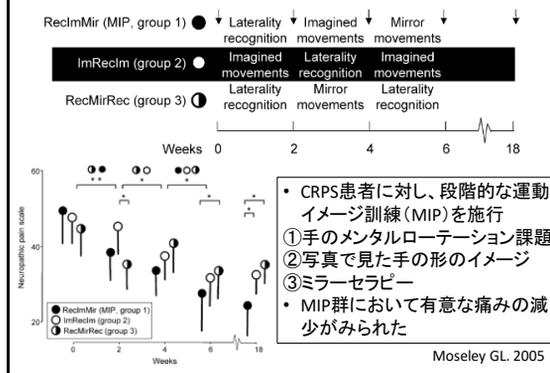
運動イメージのみで痛みが誘発される



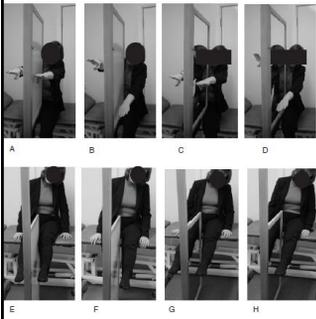
- 脊髄損傷者23名(全員完全損傷)を対象に足関節背屈の運動イメージを要求
- イメージによってVASが平均2.0上昇し、その痛みの程度の変化と背外側前頭前野および運動前野、前帯状回、補足運動野、島皮質の活動に正の相関があった

Gustin et al. 2009

段階的な運動イメージ訓練にて疼痛が軽減

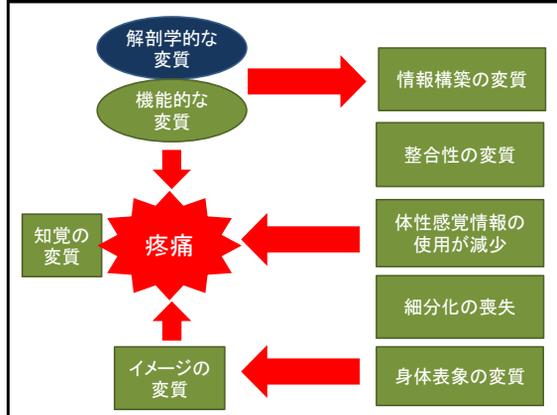


体性感覚と視覚の不一致(意図と結果の食い違い)が痛みを生み出す

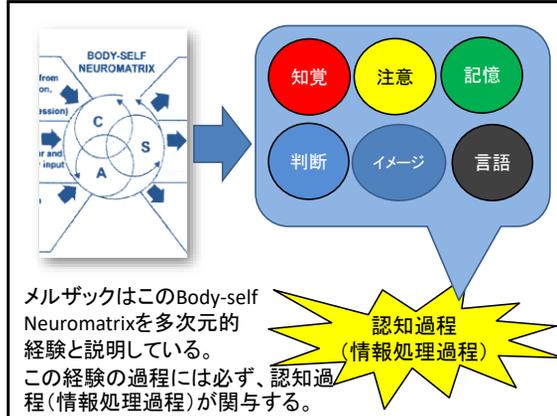
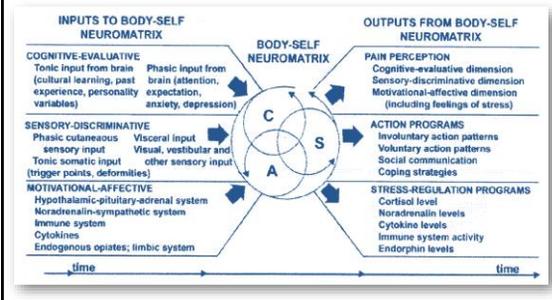


- 41名の健康成人を対象
- A, B, E, F(左側上下4つ) → 壁(対側見えない)
- C, D, G, H(右側上下4つ) → 鏡
- DおよびH(一番右側の上下)においてほとんどの参加者から**不快感**や**痛みの訴え**が聞かれた → 体性感覚と視覚の明らかな不一致

MacCabe CS, et al. (2005)



ボディセルフニューロマトリクス仮説 (Melzack, 1995)



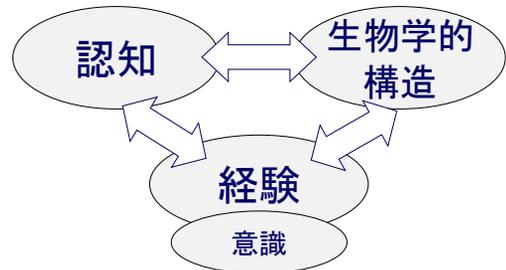
ヒトは誤った行為を行うか??

自分は誤った行為を行うか?
 当然行わない、しかし…
 他者から行為の誤りを指摘されたことは?
 それで自らの誤りに気付いたか?
 (言いがかりに聞こえることも…)
 では、誤りに気付くのはどのような場合か…
 逆に、他者の行為の誤りを指摘したことは?

症例の行う行為が
 私達にはどのように見えるか?



行為によって人に生じること



Perfetti, 2006

疼痛患者の特徴

- 一次体性感覚に問題が無い場合でも、**疼痛患者は複雑な情報を構築することができない**(1度に1つのモダリティ、情報がバラバラ、情報の統合). **しばしば情報間の整合性がない**
- それが**原因で身体イメージが変質し、痛みを“汚染”されている**(患者は、痛みを伴わない身体とその運動をイメージできない)
- 痛みによって自己を確立しているようにみえる

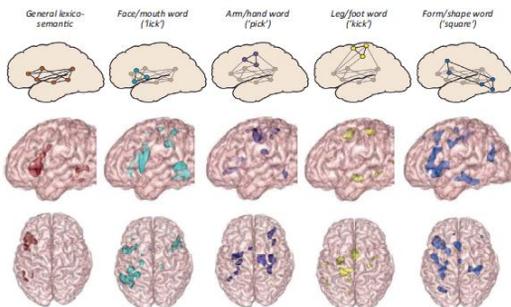
言語機能との相互関係

- 痛みの表現が不確定で言語記述の困難さ
- 患部を言語化困難(健側の同一部位は可能)
- 患部の状態を言語化不能、混乱
- 患部の健側との位置関係に関する記述が不明瞭
- 行為における患部の利用についての記述が困難
- 記述の消失とともに生じる疼痛の消失

↓
 大脳皮質による言語機能は
 関係する体性感覚情報の処理、構築の
 重症度と相関関係を示す

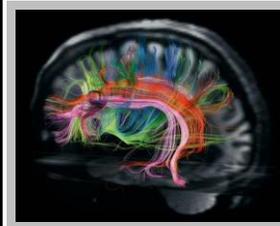
様々なネットワークによって言語処理が成される

Category-specific semantic circuits



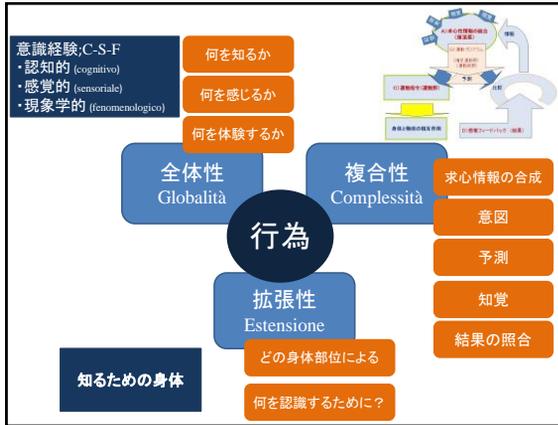
Friedemann Pulvermüller, *Trends in Cognitive Sciences*, 2013.

言語による脳内の情報構築



- 脳の回路を色分けしたMRI画像
- ピンクとオレンジの回路が言語機能に不可欠な信号を伝達
- 様々な大脳皮質、辺縁系との関与
- 構音機能における脳幹部との連関
- 海馬の記憶回路との密接な連関

Van Wassenhove, 2012
 National Geographic, 2014



まとめ

- 痛みは単純な痛み刺激によって生じるものではなく、複雑な情報処理プロセスによって生じる
- 神経因性疼痛を情報の不整合性という観点（多感覚統合の変質）として捉える（いわゆる行為の変質）
- 疼痛もその個々人の来歴や経験に準拠するものであり、その原因を知ろうとすることは運動学的側面や神経学的側面だけでなく、その“個人”を知ろうとすることが必要と思われる